

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Oktober 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/081445 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 209/34,  
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 403/12, 401/12, 487/08  
// (C07D 487/08, 209:00, 209:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03583

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. März 2002 (30.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 17 204.4 6. April 2001 (06.04.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILBERG, Frank  
[DE/AT]; Pilgramgasse 18/22, A-1050 Wien (AT).  
HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 71,  
88400 Biberach (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten  
[DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE).  
ROTH, Gerald, Jürgen [DE/DE]; Akazienweg 47,  
88400 Biberach (DE). KLEY, Jörg [DE/DE]; Poststrasse  
5/4, 88441 Mittelbiberach (DE). VAN MEEL, Jacobus  
[NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling (AT).

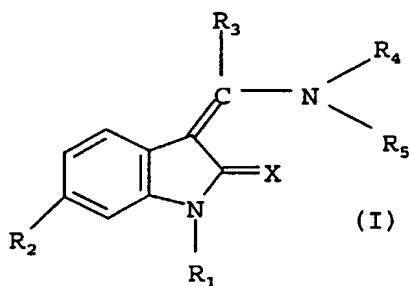
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLINONES, SUBSTITUTED IN POSITION 6, AND THEIR USE AS KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS KINASE-INHIBITOREN



(57) Abstract: The invention relates to indolinones, substituted in position 6, of general formula (I), in which R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub> and X are defined as per claim (1). The invention also relates to their isomers and salts, in particular to their physiologically compatible salts, which have valuable pharmacological properties, specifically an inhibiting action on various receptor tyrosine kinases and cyclin/CDK complexes, in addition to on the proliferation of endothelium cells and various tumour cells. The invention further relates to medicaments containing said compounds, to the use of said medicaments and to a method for their production.

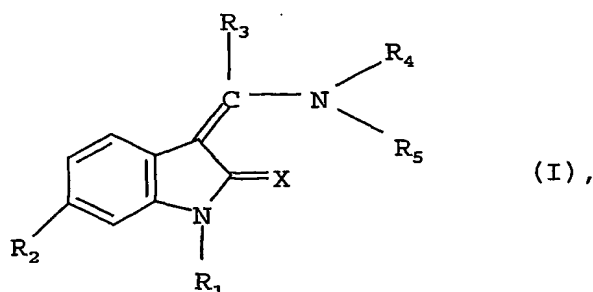
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 02/081445 A1

IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINE UND IHRE VERWENDUNG  
ALS KINASE-INHIBITOREN

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

## 2

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

10

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 15 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

20

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

- eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

- R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-,

30

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

5

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-,  
10 Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyano-  
gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

15

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

20

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

25

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

30

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

10

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

15 zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können,

20

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

25

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

30

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine

5 C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>6</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

15 R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

20 R<sub>g</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder R<sub>6</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-Gruppe, in der R<sub>6</sub> bis R<sub>g</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

25 Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung ist es, daß R<sub>6</sub> eine unsubstituierte oder wie oben bzw. unten definiert substituierte Aminocarbonyl-Gruppe bedeutet.

30 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

5

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder

10 disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder  
15 beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder  
20 beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder

25

eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-sulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-  
30 gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei



R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-carbonyl-gruppe,

5

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-,  
10 (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

20

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

25

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

30

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

und

5

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

10

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

15

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

20

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25 Eine bevorzugte Untergruppe betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

30

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

- $R_3$  eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,
- 5  $R_4$  eine durch eine Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings
- 10 gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert ist, oder
- eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe  $R_6$  substituierte Phenylgruppe, wobei
- $R_6$  eine Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-,  $C_{5-6}$ -Cycloalkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-5}$ -Alkyl)- $C_{5-6}$ -cycloalkylamino-carbonylgruppe,
- 15
- eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-,
- 20 N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoyl, Di-N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, ( $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)-amino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)-N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Piperazino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidiny-Gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,
- 25
- eine Piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-azepino-carbonylgruppe,
- 30
- die jeweils über zwei benachbarte unsubstituierte Kohlenstoffatome mit einem Phenylring kondensiert oder

in Position 4 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

- 5 oder eine 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe, die in Position 5 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

und

- 10 R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Methyl- und Methoxygruppen durch 1, 2 oder 3 Fluoratome ersetzt sein können, und

- 15 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren  
20 Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 25 X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonylgruppe,

30

R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R<sub>6</sub> monosubstituiert ist, wobei

5 R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-,

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperidinocarbonyl-,  
 10 Piperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonyl- oder  
 15 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxy-gruppe substituiert sind, bedeuten,

20 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

25 (a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester  
 30

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

5 (e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15 (h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

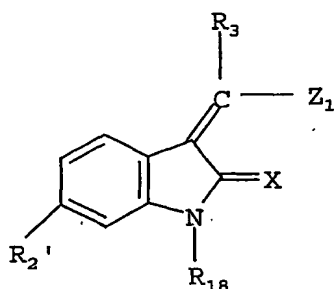
20 (k) 3-(Z)-[1-{4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

25 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

14



(VII) ,

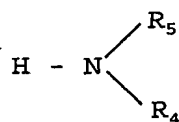
in der

X und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

- 5 R<sub>18</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder
- 10 Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VIII) ,

15 in der

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactam- oder Iminogruppe oder von einer Festphase.

- 20 Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz,

- 25 wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-

Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

10

Bedeutet  $Z_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

15 Bedeutet  $Z_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, 20  
25 vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

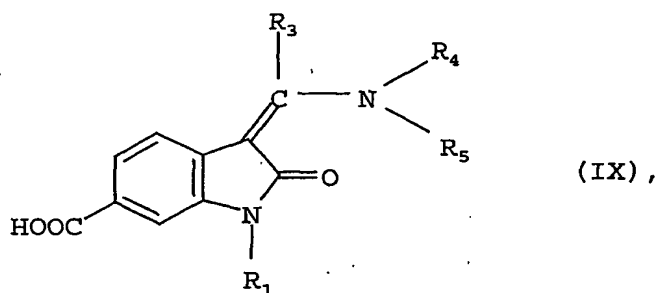
30



Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

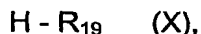
- 5 b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> bis R<sub>5</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>19</sub> ein linearer oder verzweigter C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol bedeutet.

20 Die Veresterung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und  
25 der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Di-

- methoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbo-diimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzo-triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol,
5. N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gege-benenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung
- 10 mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären orga-nischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.
- 15
- Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entspre-chende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
- 20 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl-amino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe
- 25 enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder
- 30 Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann

diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid,

Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

- 5 Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in
- 10 Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von
- 15 Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-
- 20 uronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
- 25 zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
- 30 zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit

einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe  
5 zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegen-  
10 wart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

15 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei  
20 Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C,  
25 vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in  
30 Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure

gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen; die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver

Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis X sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDKs (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothel-



zellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50  $\mu$ M  $\beta$ -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15  $\mu$ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100  $\mu$ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturfラスchen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturfラスchen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10<sup>3</sup> Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF<sub>165</sub> (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10  $\mu$ g/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden <sup>3</sup>H-Thymidin (0.1  $\mu$  Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem  $\beta$ -counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der

Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsge-  
mäßigen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor)  
5 berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 %  
hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet.

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (f) der  
allgemeinen Formel I angegeben:

10

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

20

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-  
indolinon-6-carbonsäuremethylester

25

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(k) 3-(Z)-[1-{4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
(a)	0.04
(b)	0.02
(c)	0.03
(d)	0.05
(e)	0.01
(f)	0.01
(g)	0.01
(h)	0.02
(i)	0.02
(k)	0.01

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J.,

Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc.

Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-20 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Verwendete Abkürzungen:

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen-uronium-hexafluorophosphat

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Beispiel I:

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

1,25 ml 2-(N,N-Dimethylamino)-ethylamin werden mit 3 ml Triethylamin in 20 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann gibt man portionsweise 2 g 4-Nitrobenzoesäurechlorid zu und rührt 5 min in der Kälte und 20 min bei Raum-

temperatur. Schließlich wird vom Niederschlag abgesaugt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1,8 g (70 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0,78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5     $C_{11}H_{15}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 238 [M+H]^+$

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

10    (1) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

(2) N-(3-Dimethylamino-propyl)-4-nitro-benzamid

(3) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

15

(4) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-4-nitro-benzamid.

(5) N-(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

20    (6) N,N-Bis-(2-diethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

(7) N-(2-tert-butyloxycarbonyl-amino-ethyl)-4-nitro-benzamid.

(8) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-nitro-benzamid

25

(9) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(10) N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-nitro-benzamid

30    (11) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(12) 2-N-(Dimethylamino-methyl)-carbamoyl-5-nitro-furan

(13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

5 (15) N-Cyclohexyl-N-methyl-4-nitro-benzamid

(16) N-Isopropyl-4-nitro-benzamid

(17) 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-nitrobenzol

10

(18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

15 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(21) N-Carbamoylmethyl-N-methyl-3-nitro-benzamid

(22) N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

20

(23) N-(2-Carbamoylethyl)-3-nitro-benzamid

(24) N,N-(Bis-(2-hydroxy-ethyl))-3-nitro-benzamid

25 (25) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(26) 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(27) 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

30

(28) 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(29) 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-nitrobenzol

- (30) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 5 (31) 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (32) 4-(cis-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (33) (*R*)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 10 (34) 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (35) 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 15 (36) 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Beispiel II:

- 20 4-Nitro-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol  
5,4 ml 2-(N,N-Dimethylamino)-ethylamin und 5,8 g 1-Methyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäure werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 5,7 ml Triethylamin, 13,1g TBTU und 5,5 g HOBt zugegeben. Man läßt den Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wird das Lösungsmittel weitgehend
- 25 abgezogen, Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0.1 als Laufmittel aufgereinigt.
- Ausbeute: 9,2 g (100 % der Theorie)
- 30  $R_f$ -Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:1:0,1)  
 $C_{11}H_{18}N_4O_3$   
Massenspektrum:  $m/z = 255 [M+H]^+$



Beispiel III4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid

- 5 1,8 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid werden in 30 ml Methanol gelöst und über 0,2 g Palladium/Kohle bei 50 psi Wasserstoff während 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Dann filtriert man vom Katalysator ab und rotiert ein. Ausbeute: 1,5 g (95 % der Theorie)  
R<sub>F</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 10 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O  
Massenspektrum: m/z = 208 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 15 (1) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid
- (2) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid
- (3) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid
- 20 (4) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.
- (5) 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-methylamino)-ethyl)-N-ethyl-benzamid
- 25 (6) 4-Amino-N,N-bis-(2-diethylamino-ethyl)-benzamid
- (7) 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-amino)-ethyl)-benzamid
- (8) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid
- 30 (9) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid
- (10) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid

- (11) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid
- (12) 5-Amino-2-N-(dimethylamino-methyl)-carbamoyl-furan
- 5 (13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin
- (14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin
- 10 (15) 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid
- (16) 4-Amino-N-isopropyl-benzamid
- (17) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin
- 15 (18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin
- (19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin
- 20 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin
- (21) 3-Amino-N-carbamoylmethyl-N-methyl-benzamid
- (22) 3-Amino-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid
- 25 (23) 3-Amino-N-(2-carbamoylethyl)-benzamid
- (24) 3-Amino-N,N-(bis-(2-hydroxy-ethyl))-benzamid
- 30 (25) 4-Amino-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol
- (26) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(27) 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(28) 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

5 (29) 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(30) 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-anilin

(31) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

10

(32) 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(33) 4-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

15 (34) (*R*)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(35) 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(36) 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

20

(37) 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

#### Beispiel IV

25

#### 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

54,3 g 3-Nitro-benzoesäuremethylester und 29,0 g Chloressigsäuremethylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung wird bei -10°C zu einer Lösung von 78,5 g Kalium-tert.-butylat in 500 ml Dimethylformamid zugetropft.  
30 Es wird für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung nach dieser Zeit auf 350 ml konzentrierte Salzsäure in 2 l Eiswasser gegossen. Die Lösung wird 0,5 Stunden gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit

Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 48,3 g (51 % der Theorie), enthält ca. 20 % 6-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

- 5     $R_F$ -Wert: 0,7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)  
Schmelzpunkt: 65-73 °C

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung hergestellt:

- 10    (1) 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester  
Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

#### Beispiel V

15

#### 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

48,3 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester werden in 800 ml konzentrierter Essigsäure gelöst, 5,0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) zugesetzt und die Lösung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml tert.-Butylmethylether aufgenommen, erneut filtriert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

- 20    Ausbeute: 28,6 g (98 % der Theorie),  
 $R_F$ -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)  
25    Schmelzpunkt: 208-211 °C

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung hergestellt:

- (1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester  
30    Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Beispiel VI1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 15,0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49,6 ml Orthobenzoesäuretriethylester  
5 und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit  
wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert  
und im Vakuum bei 50°C getrocknet.  
Ausbeute: 16,9 g (61 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)  
10 Schmelzpunkt: 98-100°C  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Analog Beispiel VI wird folgende Verbindung hergestellt:

- 15 (1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Orthobenzoesäure-  
triethylester und Acetanhydrid  
20 Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1:

- 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
25 methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester  
0,3 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und  
0,2 g 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid werden in 5 ml  
Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen  
werden 3 ml konz. Ammoniak zugegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtem-  
30 peratur gerührt. Dann versetzt man mit 1 ml Wasser, saugt den entstandenen  
Niederschlag ab, verrührt ihn mit wenig Methanol und Ether und sammelt an-  
schließend die Festsubstanz.  
Ausbeute: 0,1 g (24 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 499 [M+H]<sup>+</sup>

5 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-

10 indolinon und 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 0,15 g (36 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>-</sup>

15

(2) 3-(Z)-[1-{4-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid.

20 Ausbeute: 0,18 g (42 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 497 [M-H]<sup>-</sup>

25 (3) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 0,18 g (41 % der Theorie)

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.

5 Ausbeute: 36 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>

10 (5) 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-N-methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.

15 Ausbeute: 25 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 584 [M]<sup>+</sup>

20 (6) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(2-diethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-(N,N-bis-(2-diethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 68 % der Theorie

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

(7) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum:  $m/z = 483$   $[\text{M-H}]^-$

- 5 (8) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid .

Ausbeute: 21 % der Theorie,

$R_F$ -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum:  $m/z = 497$   $[\text{M-H}]^-$

- 15 (9) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$R_F$ -Wert: 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



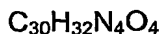
- 20 Massenspektrum:  $m/z = 497$   $[\text{M-H}]^-$

- (10) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

- 25 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

$R_F$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



- 30 Massenspektrum:  $m/z = 513$   $[\text{M+H}]^+$

- (11) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester



Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,1 g (23 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 196-197 °C

5  $C_{29}H_{28}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 495 [M-H]^-$

(12) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,25 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 268-269 °C

$C_{29}H_{27}N_3O_4$

15 Massenspektrum:  $m/z = 480 [M-H]^-$

(13) 3-(Z)-[1-{4-[N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid.

20 Ausbeute: 0,25 g (57 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 263-265 °C

$C_{31}H_{31}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 508 [M-H]^-$

25

(14) 3-(Z)-[1-{4-[Isopropyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-isopropyl-benzamid.

30 Ausbeute: 0,18 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 273-274 °C

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 454 [M-H]^-$

(15) 3-(Z)-[1-{4-[2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl]-phenyl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,19 g (40 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 278-279 °C

$C_{34}H_{29}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 542 [M-H]^+$

(16) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,21 g (49 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 320 °C Zersetzung

$C_{29}H_{27}N_3O_5$

Massenspektrum:  $m/z = 496 [M-H]^+$

(17) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,45 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 238 °C Zersetzung

$C_{33}H_{34}N_4O_6$

Massenspektrum:  $m/z = 581 [M-H]^+$

(18) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-carbonyl]-phenyl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,58 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 213 °C Zersetzung



Massenspektrum:  $m/z = 595$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 5 (19) 3-(Z)-[1-(4-Carbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-benzamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

- 10  $R_f$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum:  $m/z = 412$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 15 (20) 3-(Z)-[1-(4-Propylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-propylbenzamid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 20  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

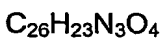
Massenspektrum:  $m/z = 456$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 (21) 3-(Z)-[1-(4-Dimethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N,N-dimethylbenzamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



- 30 Massenspektrum:  $m/z = 440$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(22) 3-(Z)-[1-{3-[N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-carbamoylmethyl-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>+</sup>

(23) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

15 Massenspektrum: m/z = 484 [M-H]<sup>+</sup>

(24) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Carbamoyl-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

20 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-carbamoylethyl)-benzamid.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>+</sup>

25

(25) 3-(Z)-[1-{3-[N,N-Bis-(2-hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N,N-(bis-(2-hydroxy-ethyl))-benzamid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 500 [M-H]<sup>+</sup>

(26) 3-(Z)-[1-{1-Methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol-4-yl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-

5 indolinon und 4-Amino-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,1)

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

10 Massenspektrum: m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

(27) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-

15 indolinon und 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 523 [M-H]<sup>-</sup>

20

(28) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

25 Ausbeute: 41 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>

30 (29) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 554 [M+H]<sup>+</sup>

5

(30) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

10 Ausbeute: 78 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 525 [M-H]<sup>-</sup>

15 (31) 3-(Z)-{1-[4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

(32) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-

25 carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 611 [M+H]<sup>+</sup>

(33) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

5 Ausbeute: 10 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-236 °C

$C_{32}H_{34}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 539 [M+H]^+$

10 (34) 3-(Z)-[1-{4-[(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 265-266 °C

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 511 [M+H]^+$

20 (35) (R)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und (R)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-266 °C

25  $C_{30}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 511 [M+H]^+$

(36) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114 °C



Massenspektrum:  $m/z = 597$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

- (37) 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 133-134 °C

- 10  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$

Massenspektrum:  $m/z = 583$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(38) 3-(Z)-[1-{4-[(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

- 15 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 259-260 °C



- 20 Massenspektrum:  $m/z = 511$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Beispiel 2:

- 25 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Eine Lösung aus 0,2 g (0,343 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester und 0,079 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.

- 30

Ausbeute: 0,19 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 270-271 °C





Massenspektrum:  $m/z = 483$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgenden Verbindungen hergestellt:

5

(1) 3-(Z)-[1-{4-[(1,4)Diazepan-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Eine Lösung aus 0,25 g (0,419 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-1,4)diazepan-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester und 0,4 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird 48 Stunden bei Raumtemperatur und zwei Stunden bei 45 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen. Ausbeute: 0,23 g (89 % der Theorie),

10

15 Schmelzpunkt: 261-262 °C



Massenspektrum:  $m/z = 497$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

20

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid. Ausbeute: 86 % der Theorie

25

$R_f$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum:  $m/z = 485$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 3-(Z)-[1-{4-[(trans-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

30

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäure-

methylester durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

5 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 3:

10 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäure

155 mg (310 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester werden in 5 ml Methanol gelöst, 0,5 ml 10N Natronlauge zugegeben und das Gemisch wird 8 Stunden bei

15 50 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und über eine RP18-Säule mit einem Gradienten aus Acetonitril und Wasser als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 13 mg (9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218 °C

20 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>

25 Analog zu den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(2-dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 (2) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(3-diethylamino-propyl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(3) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Diethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(4) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(5) 3-(Z)-[1-{4-[N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(6) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Carbamoyl-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(7) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(8) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(9) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Aminoethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(10) 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-amino)-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(11) 3-(Z)-[1-{5-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-furan-2-yl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(12) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Amino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(13) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

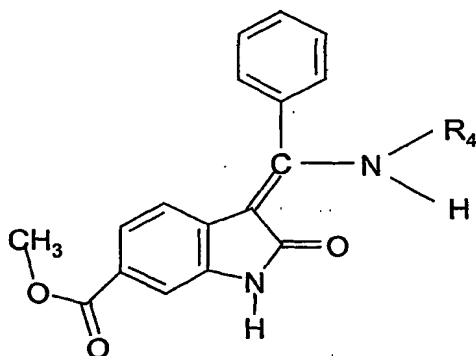
51

(14) 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

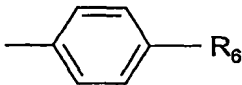
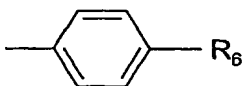
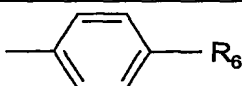
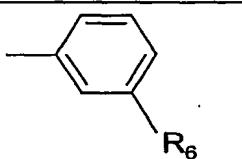
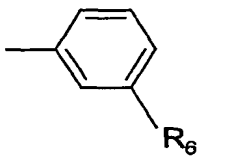
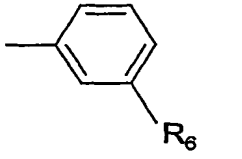
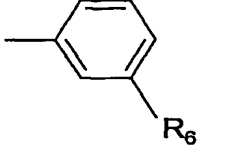
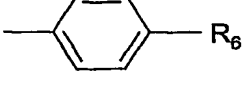
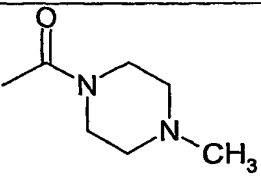
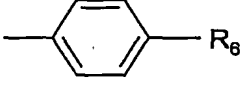
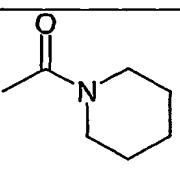
(15) (S)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Die gemäß den Beispielen 1 und 2 synthetisierten bzw. synthetisierbaren Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

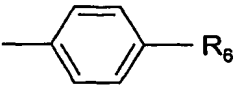
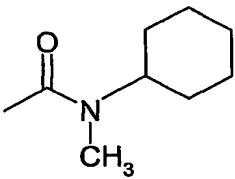
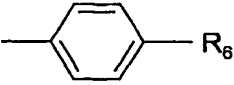
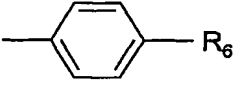
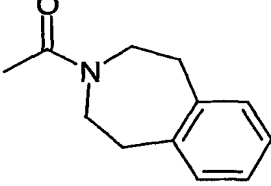
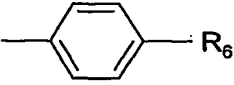
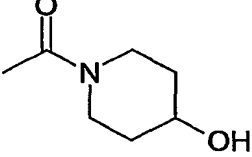
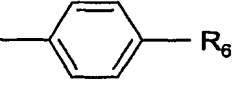
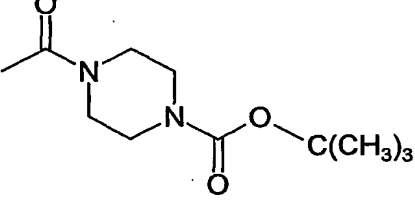
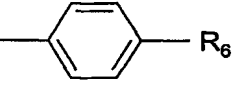
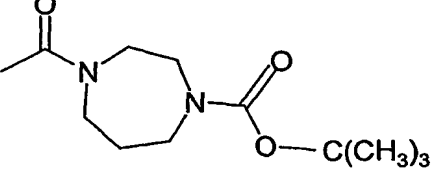
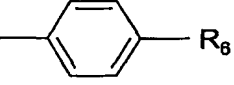
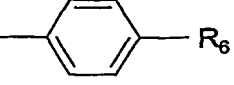
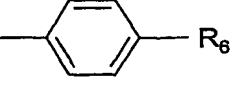
Tabelle 1: Verbindungen der allgemeinen Formel

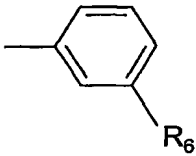
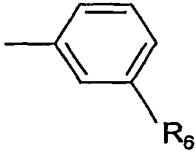
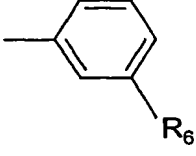
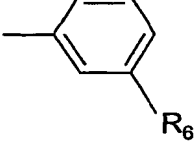
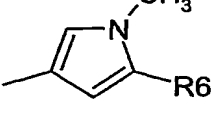
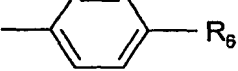
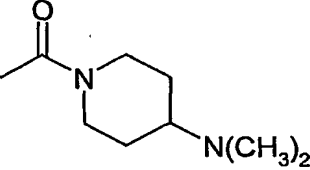
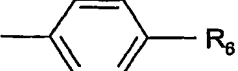
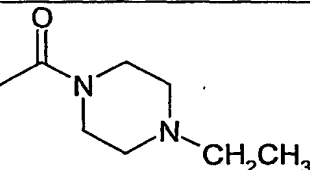
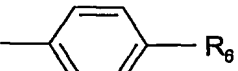
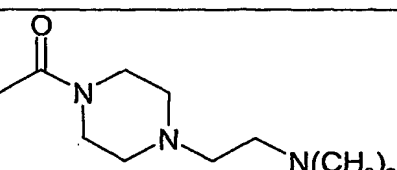


Beispiel	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>
1		-(C=O)-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1(1)		-(C=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1(2)		-(C=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1(3)		-(C=O)-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

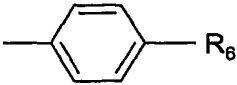
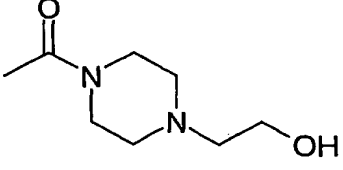
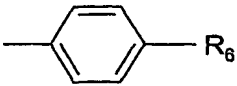
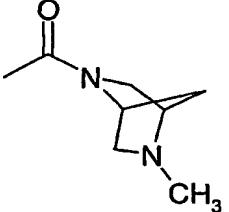
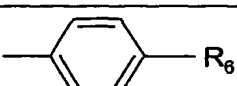
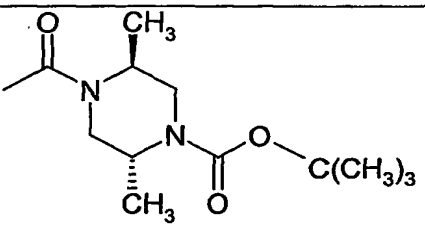
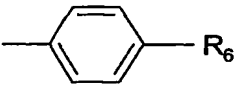
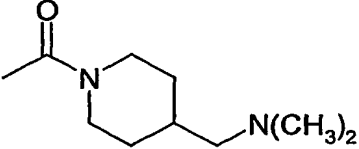
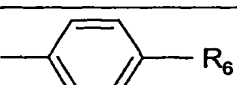
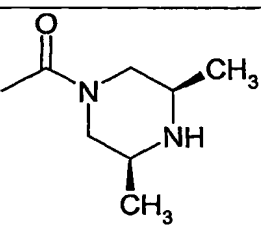
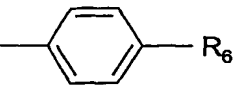
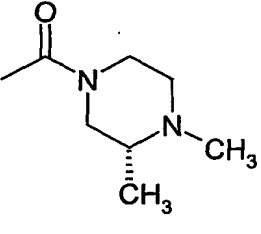
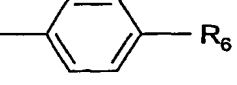
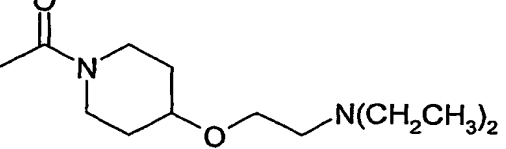
1(4)		$-(C=O)-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(5)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-COOC(CH_3)_3$
1(6)		$-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2]_2$
1(7)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(8)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(9)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(10)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(11)		
1(12)		

53

1(13)		
1(14)		$-(C=O)-NH-CH(CH_3)_2$
1(15)		
1(16)		
1(17)		
1(18)		
1(19)		$-(C=O)-NH_2$
1(20)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_3$
1(21)		$-(C=O)-N(CH_3)_2$

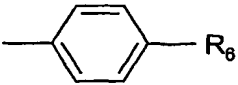
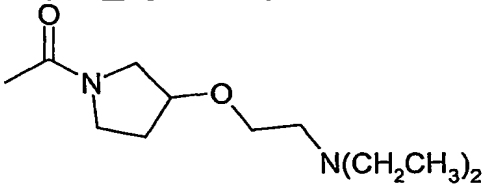
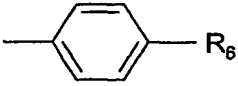
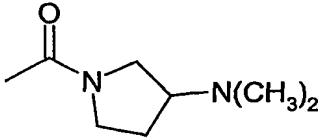
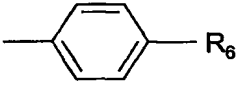
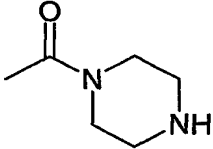
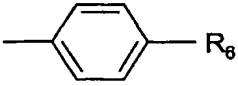
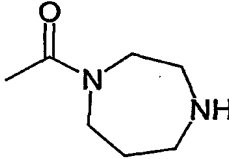
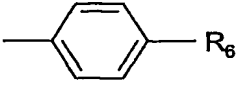
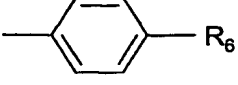
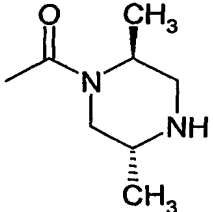
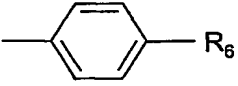
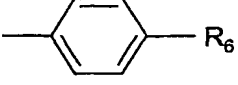
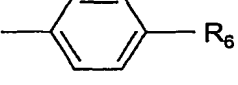
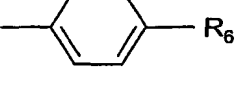
1(22)		$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$
1(23)		$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$
1(24)		$-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
1(25)		$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}]_2$
1(26)		$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1(27)		
1(28)		
1(29)		

55

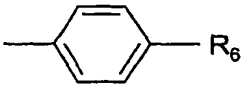
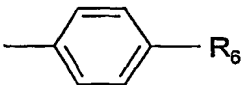
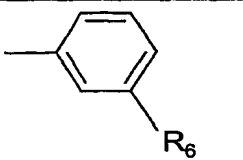
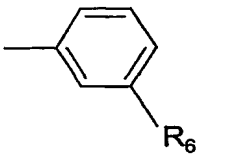
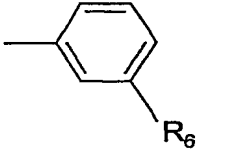
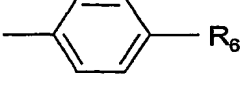
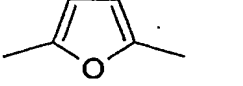
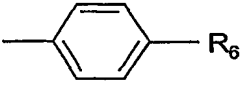
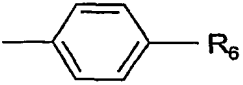
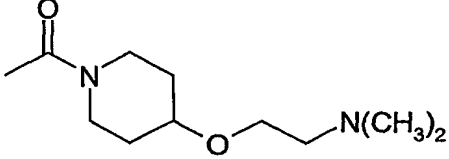
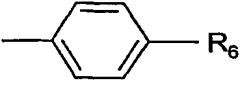
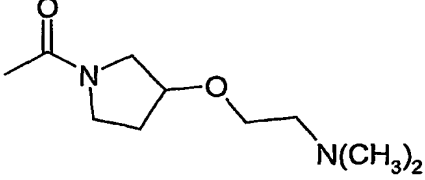
1(30)		
1(31)		
1(32)		
1(33)		
1(34)		
1(35)		
1(36)		



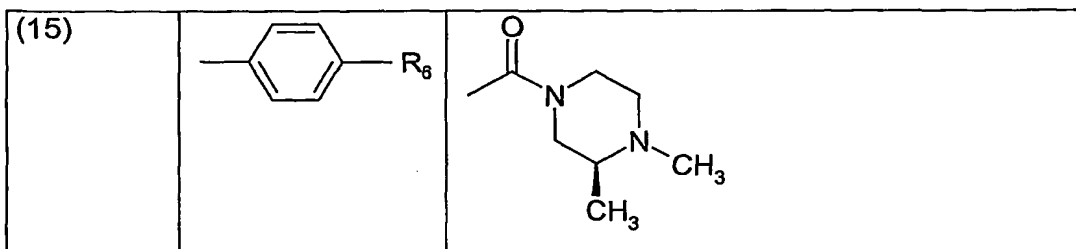
56

1(37)		
1(38)		
2		
2(1)		
2(2)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)$
2(3)		
(1)		$-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_3)_2]_2$
(2)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$
(3)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$
(4)		$-(C=O)-N(CH_2CH_2OH)_2$

57

(5)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$
(6)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$
(7)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$
(8)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH-CH_3$
(9)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$
(10)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH-COOC(CH_3)_3$
(11)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
(12)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$
(13)		
(14)		

58

Beispiel 45 Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

## Zusammensetzung:

	Wirkstoff	75.0 mg
10	Mannitol	50.0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 10.0 ml

Herstellung:

- Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird
- 15 gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 5

20

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

## Zusammensetzung:

25	Wirkstoff	35.0 mg
	Mannitol	100.0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 2.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

- 5 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 6

10

Tablette mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung:

15	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Milchzucker	98.0 mg
	(3) Maisstärke	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
20		215.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

- 25 Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 7

30

Tablette mit 350 mg WirkstoffZusammensetzung:

60

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
	(3) Maisstärke	80.0 mg
5	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
		600.0 mg

Herstellung:

- 10 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

15 Beispiel 8Kapseln mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung:

20

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
25		160.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

30

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 9Kapseln mit 350 mg Wirkstoff5    **Zusammensetzung:**

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchezucker pulverisiert	30.0 mg
10	(4) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
		430.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter  
15 intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-  
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

20    Beispiel 10Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

## 1 Zäpfchen enthält:

25	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
		2 000.0 mg

30

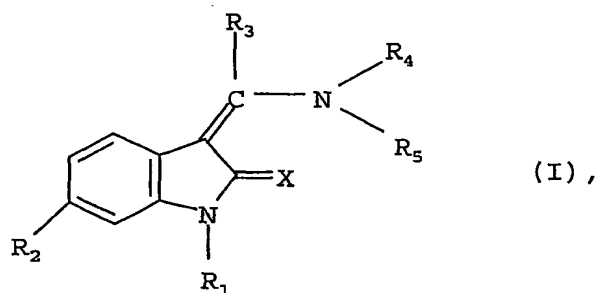
Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat  
geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze

homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

- 5 1. In 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

- 10 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

- 15 R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

- 20 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 25 R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-,



C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cyclo-alkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-gruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-iminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-,

Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-  
gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,  
Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch  
eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  
Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl- oder  
Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

wobei alle in den unter  $R_6$  genannten Resten enthaltenen einfach  
gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-,  
Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  
Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Amino-  
carbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-,  
Aminosulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-  
sulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono-  
oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome  
der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein  
können,

und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein  
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-,  
Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe mono-  
oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst  
gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5-  
oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

5 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

15 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen  
20 Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

25 die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratom ersetzt sein können,

30 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder

eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylene- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

5

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

20

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

25

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

30

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren

verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder

eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>5-6</sub>-cycloalkylaminocarbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidinygruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine Piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-azepino-carbonylgruppe,

die jeweils über zwei benachbarte unsubstituierte Kohlenstoffatome mit einem Phenylring kondensiert oder

in Position 4 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

oder eine 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe, die in Position 5 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,



wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Methyl- und Methoxygruppen durch 1, 2 oder 3 Fluoratome ersetzt sein können, und

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R<sub>6</sub> monosubstituiert ist, wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-,

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-

(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonyl- oder 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

5 (g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 (i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(k) 3-(Z)-{1-[4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenyl-amino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

6. 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester und dessen Salze.

20

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

25

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

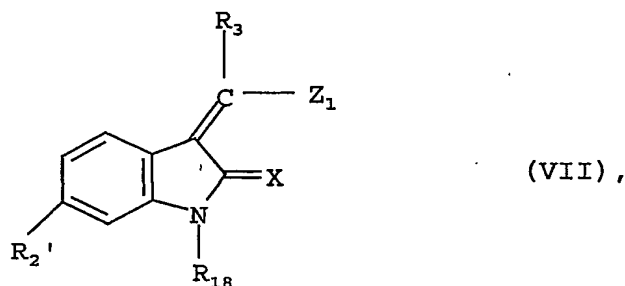
30

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

75

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

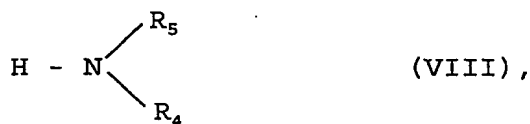


in der

X und  $R_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,  
 $R_2'$  die für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt,  
 $R_{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  $Z_1$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

76

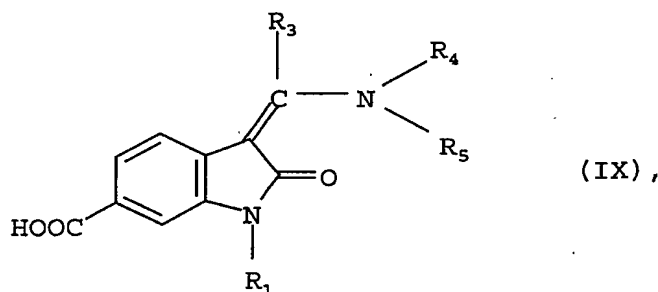


in der

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt  
und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das  
Stickstoffatom der Lactam- oder Iminogruppe oder eine so erhaltene  
Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder

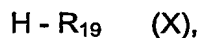
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

R<sub>2</sub> mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt  
definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> bis R<sub>5</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, oder  
deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>19</sub> ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol  
bedeutet, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allge-  
meinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in  
eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

5

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

10

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

15

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

20

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

25

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

30

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden, die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechen-

78

den Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

5 erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP02/03583

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12  
C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application claims ----	1,8-11
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY ()) 1 April 1999 (1999-04-01) claims ----	1,8-10
A	WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26 February 1998 (1998-02-26) claims -----	1,8-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2002

Date of mailing of the international search report

27/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP02/03583

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19824922	A	09-12-1999	DE 19824922 A1	09-12-1999
			AU 4370799 A	20-12-1999
			BG 104938 A	29-06-2001
			BR 9910898 A	13-02-2001
			CA 2328291 A1	09-12-1999
			CN 1303374 T	11-07-2001
			EE 200000723 A	15-04-2002
			WO 9962882 A1	09-12-1999
			EP 1100779 A1	23-05-2001
			HR 20000831 A1	31-12-2001
			HU 0102210 A2	28-11-2001
			JP 2002516906 T	11-06-2002
			NO 20006138 A	01-02-2001
			PL 344467 A1	05-11-2001
			SK 18222000 A3	06-08-2001
			TR 200003515 T2	21-06-2001
			US 6319918 B1	20-11-2001
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			ZA 9808078 A	22-03-2000
WO 9807695	A	26-02-1998	AU 4155697 A	06-03-1998
			EP 0929520 A1	21-07-1999
			JP 2001503736 T	21-03-2001
			WO 9807695 A1	26-02-1998
			US 2002102608 A1	01-08-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP02/03583

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12  
C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1,8-11
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche	1,8-10
A	WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Ansprüche	1,8-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. September 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP02/03583

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19824922	A	09-12-1999	DE	19824922 A1	09-12-1999
			AU	4370799 A	20-12-1999
			BG	104938 A	29-06-2001
			BR	9910898 A	13-02-2001
			CA	2328291 A1	09-12-1999
			CN	1303374 T	11-07-2001
			EE	200000723 A	15-04-2002
			WO	9962882 A1	09-12-1999
			EP	1100779 A1	23-05-2001
			HR	20000831 A1	31-12-2001
			HU	0102210 A2	28-11-2001
			JP	2002516906 T	11-06-2002
			NO	20006138 A	01-02-2001
			PL	344467 A1	05-11-2001
			SK	18222000 A3	06-08-2001
			TR	200003515 T2	21-06-2001
			US	6319918 B1	20-11-2001
WO 9915500	A	01-04-1999	AU	747506 B2	16-05-2002
			AU	9740798 A	12-04-1999
			BR	9812048 A	26-09-2000
			CA	2302572 A1	01-04-1999
			CN	1278794 T	03-01-2001
			EE	200000117 A	15-12-2000
			WO	9915500 A1	01-04-1999
			EP	1009738 A1	21-06-2000
			HU	0004490 A2	28-03-2001
			JP	2001517652 T	09-10-2001
			PL	338991 A1	04-12-2000
			TR	200001174 T2	21-08-2000
			US	6369086 B1	09-04-2002
			US	6387919 B1	14-05-2002
			ZA	9808078 A	22-03-2000
WO 9807695	A	26-02-1998	AU	4155697 A	06-03-1998
			EP	0929520 A1	21-07-1999
			JP	2001503736 T	21-03-2001
			WO	9807695 A1	26-02-1998
			US	2002102608 A1	01-08-2002